

Anna Sowa-Staszczak, Agnieszka Stefańska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Długoletnia obserwacja pacjentki z guzem trzustki typu *gastrinoma* — problemy diagnostyczne i terapeutyczne

The long-term follow up of the patient with *gastrinoma* — the diagnostics and therapeutics problems

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna Sowa-Staszczak
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Katedra i Klinika Endokrynologii
UJ CM w Krakowie
e-mail: staszcz@su.krakow.pl

STRESZCZENIE

Guzy typu *gastrinoma* należą do wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych. U około połowy pacjentów zmiany przerzutowe w wątrobie i węzłach chłonnych stwierdzone są w momencie rozpoznania.

W pracy opisano 46-letnią pacjentkę z dolegliwościami bólowymi jamy brzusznej i biegunkami. W 2005 roku w tomografii komputerowej (TK) uwidoczniono guza okolicy wnęki śledziony. Śródoperacyjnie stwierdzono obecność guza ogona trzustki. Pacjentka przeżyła zabieg dystalnej pankreatektomii ze splenektomią. W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie guza typu *gastrinoma*. Do 2007 roku nie stwierdzano zmian w kontrolnych badaniach obrazowych. W wykonanej w 2007 roku scyntygrafii receptorowej odnotowano ognisko patologicznego gromadzenia znacznika w segmencie 6. wątroby oraz obecność zwiększonego wychwytu znacznika w segmentach 2. i 7. W badaniu TK potwierdzono obecność zmiany ogniskowej w segmencie 6. wątroby. Ze względu na rozsiew choroby nowotworowej oraz dodatni wynik scyntygrafii receptorowej pacjentka została zakwalifikowana do leczenia radioizotopowego. Po leczeniu radioizotopowym do leczenia włączono długodziałający analog somatostatyny. Stwierdzana w kontrolnych badaniach scyntygrafii receptorowej oraz TK regresja opisywanych wcześniej zmian przerzutowych w wątrobie utrzymywała się przez 5 lat po zakończeniu leczenia radioizotopowego. Z uwagi na pojawienie się nowego ogniska przerzutowego w wątrobie pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu przezskórnej termoablacji zmiany. Obecnie w badaniu ultrasonograficznym w wątrobie widocznych jest kilka zmian poniżej 1 cm średnicy — zaplanowano poszerzenie diagnostyki obrazowej.

Opisany przypadek prezentuje wieloletni przebieg choroby u pacjentki z guzem trzustki typu *gastrinoma*. Wskazuje na konieczność stosowania różnych uzupełniających się metod diagnostyki obrazowej. Przedstawia również różne, także zwykle uzupełniające się, opcje postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów z guzami typu *gastrinoma*.

Słowa kluczowe: scyntygrafia analogiem somatostatyny, terapia peptydowa znakowanym analogiem somatostatyny, zimny analog somatostatyny

ABSTRACT

Gastrinomas are well differentiated neuroendocrine neoplasms. About fifty percent of patients present with liver and lymph nodes metastases at the time of diagnosis.

46 years old woman with abdominal pain and diarrhea. In computed tomography (CT) performed in 2005 tumor of the hiatus of the spleen was revealed. Intraoperatively tumor of the pancreatic tail was found. Patient underwent distal pancreatectomy with splenectomy. Histopathological examination confirmed *gastrinoma*. There were no pathological findings on imaging examinations till 2007. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) performed in 2007 revealed pathological focal uptake in the 6th segment of the liver and increased uptake of the tracer

in segments 2 and 7. CT confirmed the presence of the lesion in the 6th segment. Due to dissemination of the disease and positive result of SRS patient underwent peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). Thereafter therapy with long-acting somatostatin analogue was started. Remission of the disease observed in SRS and CT lasts for five after PRRT. Due to the presence of the new metastatic lesion in the liver patient underwent thermal ablation of the lesion. The latter ultrasound examination revealed few small (less than 1 cm in diameter) lesions in the liver — further imaging examinations are planned.

Presented case shows long time course of the disease in a patient with *gastrinoma*. We would like to emphasize the necessity of the use of different, usually complementary, imaging methods. We wanted also to present different, also usually complementary, therapeutic options in case of such a patients.

Key words: somatostatin receptor scintigraphy, peptide receptor radionuclide therapy, cold somatostatin analogue

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. G, G38–G41

Wstęp

Gastrinoma stanowią grupę nowotworów neuroendokrynnych, wysokozróżnicowanych (NEN G1/G2, *neuroendocrine neoplasms*). Przy lokalizacji trzustkowej są one zazwyczaj duże (średnio 3,8 cm). W około 48–60% przypadków w momencie rozpoznania występują przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych. Charakterystyczne objawy choroby wiążą się z nadmierną produkcją gastryny, która powoduje hipersekrecję kwasu żołądkowego, a w rezultacie chorobę wrzodową i chorobę refluksową o ciężkim przebiegu [1, 2]. U około 25% chorych może dojść do agresywnego przebiegu choroby. Czynniki wpływającymi na gorszą prognozę są m.in.: płeć żeńska, przerzuty do wątroby, postać sporadyczna, krótki przebieg od momentu pojawienia się objawów do rozpoznania, duży guz pierwotny i jego lokalizacja w trzustce [1, 3]. Podstawową metodą diagnostyki obrazowej jest badanie z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny, które może identyfikować zmiany niewykrywalne za pomocą innych metod obrazowania anatomicznego, pozwalając na określenie rzeczywistego zaawansowania nowotworu [4]. Czulość scyntygrafii receptorowej (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) z zastosowaniem ^{111}In -Octreoscan ocenia się na poziomie 70–100% [1]. W przypadku *gastrinoma* SRS jest najlepszym badaniem do oceny wczesnego stadium choroby i obecności przerzutów odległych, jednak czulość badania może obniżyć się do 50% w przypadku guzów mniejszych niż 1 cm [1]. Leczenie chirurgiczne jest najważniejszym etapem terapii pacjentów z tym typem nowotworu. W przypadku choroby rozsianej radykalne wycięcie przerzutów jest „złotym standardem” leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (PNEN, *pancreatic neuroendocrine neoplasms*), dlatego w każdej sytuacji, gdy jest ono możliwe, należy je przeprowadzić [1]. Jako alternatywę do leczenia operacyjnego, zwłaszcza w przypadku zmian nieresekcyjnych lub nieoperacyjnych, stosuje się inne formy leczenia paliatywnego, np. embolizację tętnicy wątrobowej,

chemoembolizację czy embolizację z wykorzystaniem izotopu. Ablację prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*), krioablację czy ablację mikrofalową stosuje się w guzach mniejszych niż 5 cm.

Leczenie zimnym analogiem somatostatyny, oprócz hamowania sekrecji guza, może wykazać efekt antyproliferacyjny [5]. Terapię izotopową stosuje się zazwyczaj w przypadku nieoperacyjnych, zaawansowanych guzów G2 lub G1, ale ostatnio pojawiły się prace na temat możliwości zastosowania leczenia radioizotopowego (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*) wcześniej, przed zabiegiem operacyjnym nieresekcyjnych zmian, głównie w przypadku PNEN. *Gastrinoma* szybciej odpowiada na terapię niż inne wydzielające guzy trzustki, jednak stosunkowo często następuje wczesna progresja [1].

Opis przypadku

Kobieta w wieku 46 lat w dobrym stanie ogólnym (wg skali Karnofsky’ego > 70,00) została skierowana do Poradni Chirurgicznej z powodu okresowo występujących dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz biegunk. W badaniu tomografii komputerowej (TK) stwierdzono obecność guza wielkości 65 × 45 mm we wnęcie śledziony, który modelował i przylegał do krzywizny większej żołądka. W marcu 2005 roku przeprowadzono zabieg usunięcia 10-centymetrowego guza ogona trzustki, naciekającego wnękę śledziony. Przeprowadzono resekcję śledziony wraz z ogonem trzustki. W opisie histopatologicznym stwierdzono guza typu *gastrinoma* z aktywnością mitotyczną — 3 mitozy/10 HPF. Pacjentkę z rozpoznaniem guza neuroendokrynnego skierowano do Poradni Kliniki Endokrynologii. Do 2007 roku w badaniach obrazowych nie stwierdzano istotnych zmian, natomiast w styczniu 2007 roku kontrolne badanie SRS wykazało obecność ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w segmencie 6. wątroby oraz obecność zwiększonego wychwytu znacznika w segmencie 2. i 7. wątroby. Badanie TK z marca 2007 roku uwidoczniło obecność

intensywnej strefy wielkości 18×14 mm w segmencie 6. wątroby, jedynie w fazie tętniczej badania, z podejrzeniem przerzutu *gastrinoma*. W badaniu TK obserwowano ponadto obecność zmiany hipodensyjnej wielkości 10 mm w tylnej części trzonu trzustki, bez zwiększonego wychwytu izotopu w badaniu SRS (podejrzenie *cystadenoma*). Na podstawie dodatniego wyniku badania receptorowego pacjentka została zakwalifikowana do leczenia izotopowego (PRRT) i w okresie od kwietnia 2007 roku do listopada 2007 roku otrzymała 5 cykli leczenia celowanego gorącym analogiem somatostatyny ^{90}Y -DOTA-TATE o łącznej aktywności 380 mCi. W kontrolnym SRS po przeprowadzonej terapii stwierdzono regresję zmian opisywanych w segmentach 2., 7. i 6. wątroby. W badaniu TK w grudniu 2007 roku opisano dalej obecny obszar wzmocnienia o wymiarach 18×20 mm w segmencie 6. wątroby, widoczny po dożylnym podaniu kontrastu w fazie żylniej, wcześniej opisywany w fazie tętniczej, określony jako nietypowy, niepozwalający wykluczyć zmiany o charakterze przerzutu guza *gastrinoma*. Zmiana opisywana poprzednio w trzustce miała stacjonarny obraz. W kolejnym badaniu scyntygraficznym z października 2008 roku wykazano dalszą regresję zmian i zmniejszenie gromadzenia znacznika w ogniskach w 6. i 7. segmencie wątroby. Nie uwidoczniono natomiast gromadzenia w segmencie 2. wątroby. Również w kolejnym badaniu TK z lipca 2009 roku opisano regresję jedynej widocznej zmiany w segmencie 6. (do 16×13 mm). Od maja 2008 roku do kwietnia 2012 roku pacjentka była dodatkowo leczona zimnym analogiem somatostatyny, z dobrą tolerancją stosowanego leczenia, z ustąpieniem objawów choroby, bez cech progresji choroby w badaniach obrazowych. W SRS ze stycznia 2010 roku uwidoczniono jedynie niejednorodny wychwyty znacznika w wątrobie, bez typowego ogniskowego gromadzenia, a w badaniu TK z sierpnia 2010 roku dalszą regresję zmiany do 7×3 mm. Kolejne badania SRS z lutego 2011 roku i stycznia 2012 roku nie potwierdziły obecności nowych zmian ogniskowych. Dopiero w badaniu TK jamy brzusznej z października 2012 roku stwierdzono obecność obszaru wielkości 35×36 mm na granicy 5. i 6. segmentu wątroby, wzmacniającego po kontraście, niewidocznego w badaniu poprzednim, budzącego podejrzenie przerzutu. Natomiast zmiana ogniskowa w segmencie 6. wątroby była stabilna (7×3 mm). Opisane ognisko w SRS wykazywało zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych. Pacjentkę zakwalifikowano do przeszłokórnej termoaablacji zmiany przerzutowej w wątrobie, którą przeprowadzono w grudniu 2012, styczniu 2013 i marcu 2013 roku.

Po powtórnej termoaablacji ponownie włączono zimny analog somatostatyny w celu kontroli objawów i od lutego 2013 roku prowadzone jest leczenie z zastosowaniem bioterapii. W kontrolnym badaniu TK z maja 2013 roku wykazano regresję zmiany w wątrobie (do

47 mm w największym wymiarze). Zmodyfikowano dawkę i częstość podawania zimnego analogu somatostatyny. Pacjentkę zakwalifikowano do ponownej termoaablacji. W listopadzie 2014 roku przeprowadzono częściową termoaablację zmiany zlokalizowanej na granicy segmentów 5./6./7. Pacjentka czuje się dobrze. Ze względu na aktualny obraz badania USG, w którym widocznych jest kilka drobnych niejednoznacznych zmian wielkości poniżej 1 cm, u pacjentki zaplanowano poszerzenie diagnostyki obrazowej. Od wyników będzie uzależniony sposób dalszego leczenia chorej.

Wyniki badań laboratoryjnych przez cały okres leczenia były prawidłowe. Stężenie gastryny po zabiegu utrzymywało się w granicach normy (maks. wartości do 31 pg/ml przy normie do 115 pg/ml), badania przed zabiegiem nie wykonano. Stężenie chromograniny A w całym okresie leczenia, zarówno przed, jak i po terapii izotopowej oraz przy progresji choroby, mieściło się w normie (maks. wartości do 16,4 j./l przy normie do 98 j./l).

Po przeprowadzonym leczeniu izotopowym nie obserwowano istotnych działań niepożądanych zastosowanej terapii. Po kilku latach od terapii nastąpił wzrost wartości kreatyniny i obecnie wynosi ona około $131 \mu\text{mol/l}$ (przy normie do $98 \mu\text{mol/l}$). Wartości morfologii mieszczą się w zakresie normy.

Dyskusja

Opisany przypadek zwraca uwagę na kilka problemów, zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych, jakie mogą wystąpić podczas prowadzenia chorych z guzem typu *gastrinoma*. Po 2 latach od radykalnego leczenia operacyjnego pojawiły się przerzuty do wątroby. Pomimo rozbieżności badań anatomicznych i czynnościowych uzyskano ostateczną ocenę zaawansowania choroby w badaniu SRS [4] i na podstawie dodatniego wyniku badania receptorowego przy obecności 3 ognisk przerzutowych, ze względu na wiek chorej i dotychczasowy przebieg choroby, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia celowanego PRRT [1]. Leczenie izotopowe jest udowodnioną formą terapii u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, która pozwala na uzyskanie stabilizacji choroby nowotworowej czy nawet jej regresji [6–8]. U pacjentki po terapii izotopowej nastąpiła stopniowa regresja choroby nowotworowej. W SRS nie zaobserwowano ognisk zwiększonej ekspresji receptorowej w obrębie zmian w wątrobie, natomiast w TK widoczna była wyraźna regresja pojedynczego obecnego wcześniej ogniska przerzutowego. Po zakończonej PRRT chora otrzymywała zimny analog somatostatyny. W ostatnim czasie wiadomo o efekcie antyproliferacyjnym zimnego analogu somatostatyny lanreotydu, przedstawionego w badaniu CLARINET, również w odniesieniu do NEN

nieczynnych hormonalnie trzustki [5]. Pacjentka otrzymywała oktreotyd LAR co 4 tygodnie w celu zmniejszenia dolegliwości związanych z chorobą podstawową. Z uwagi na dobrą tolerancję leczenia i dobry efekt kontynuowano je. Po 5 latach od zakończenia PRRT nastąpiła progresja choroby, pojawiło się nowe ognisko przerzutowe. Zdecydowano o termoablacji zmiany, którą kilkakrotnie powtarzano. Termoablacja jest jednym ze sposobów niszczenia zmian przerzutowych w wątrobie, wykorzystywanym zarówno w nowotworach neuroendokrynnych, jak i w innych typach nowotworów [9, 10].

Obecnie pacjentka oczekuje na kontrolne badania obrazowe i konsultację chirurgiczną. Ze względu na podejrzenie pojawiania się kolejnych drobnych ognisk przerzutowych rozważana jest resekcja chirurgiczna zmian. Ostateczna decyzja dotycząca sposobu leczenia zostanie podjęta po uzyskaniu wyników badań obrazowych. Oprócz leczenia chirurgicznego w przypadku potwierdzenia progresji rozważane jest zamienne włączenie lanreotydu oraz powtórzenie PRRT. Na podstawie danych z piśmiennictwa wiadomo, że możliwe jest ponowne zastosowanie celowanej terapii peptydowej przy nawrocie choroby w celu uzyskania jej stabilizacji [1, 11]. W doświadczeniach ośrodka autorów niniejszej pracy powtórzenie 2–3 cykli leczenia gorącym analogiem somatostatyny nie powodowało istotnego zwiększenia odsetka powikłań [11]. Na powikłania bardziej narażeni byli chorzy, którym wcześniej podano chemioterapię [11, 12]. U pacjentki wzrosła wartość kreatyniny i obniżył się klirens kreatyniny, co potwierdza doniesienia na ten temat szacujące, że pomimo protekcji nerek średni spadek klirensu kreatyniny u pacjentów leczonych ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³octreotide wynosi 7,3% na rok [13]. Toksyczne uszkodzenie nerek po PRRT może się pojawić kilka miesięcy do nawet kilku lat od zakończenia terapii [14, 15]. W omawianym przypadku doszło do stopniowego wzrostu wartości kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych, jednak obecnie w okresie już ponad 7 lat od zakończenia leczenia wartości kreatyniny utrzymują się na stabilnym poziomie, bez dalszej tendencji do wzrostu. Stan chorej cały czas można ocenić jako bardzo dobry. Leczenie i przebieg choroby nowotworowej przez cały czas nie ograniczyło jej aktywności zawodowej.

Podsumowanie

Przypadek przedstawia wieloletni przebieg choroby u pacjentki z *gastrinoma* i różne sposoby prowadzenia jej leczenia. Najdłuższą pozytywną odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskano po PRRT. Wciąż powracającą kwestią jest dalsze prowadzenie chorej w przypadku progresji choroby.

Piśmiennictwo

1. Rydzewska G., Cichocki A., Ćwikła J.B. i wsp. Nowotwory neuroendokryne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrinoma* — zasady postępowania. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 444–458.
2. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical consideration. *Curr. Probl. Surg.* 2009; 46: 13–106.
3. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. i wsp. *Gastrinoma* (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.
4. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H. i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹] and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993; 20: 716–731.
5. Caplin M., Pavel M., Ćwikła J. i wsp. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 224–233.
6. Chinol M., Bodei L., Cremonesi M. i wsp. Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-dPhe¹-Tyr³-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin. Nucl. Med.* 2002; 32: 141–147.
7. Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. i wsp. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7,4 GBq ^{90}Y -DOTA TOC. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 610–616.
8. Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M. i wsp. Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 426–434.
9. Mark A. Lewis and Timothy J. Hobday. Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Int. J. Hepat.* 2012, Article ID 973946, doi:10.1155/2012/973946.
10. Vogl T., Farshid P., Naguib N. i wsp. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol. Med.* 2014; 119: 451–461.
11. Pach D., Sowa-Staszczak A., Kunikowska J. i wsp. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) — Results and side-effects of the radioisotope ^{90}Y -DOTA TATE, ^{177}Lu -DOTA TATE or $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiother. Oncol.* 2012; 102: 45–50.
12. Brans B., Bodei L., Giammarile F. i wsp. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Grail". *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34: 772–786.
13. Barone R., Borson-Chazot F., Valkema R. i wsp. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y -DOTA TOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 99S–106S.
14. Otte A., Cybulla M., Weiner S.M. ^{90}Y -DOTA TOC and nephrotoxicity. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2002; 29: 1543.
15. Valkema R., Pauwels S.A., Kvols L.K. i wsp. Long-term follow-up of renal function after PRRT with ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³-Octreotide and ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³-Octreotate. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 83S–91S.